



¹ Российский университет дружбы народов

² Клиника профессора Калининко, Москва

³ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра

⁴ Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед»

Окислительный стресс и старение. Роль витамина D в генезе ассоциированных с возрастом заболеваний

С.Ю. Калининко^{1,2}, Д.А. Гусакова^{2,3}, Л.О. Ворслов¹, Ю.А. Тишова^{1,2}, И.А. Тюзиков², А.Н. Нижник⁴

Адрес для переписки: Дарья Александровна Гусакова, dariagusakova@gmail.com

В статье изложены современные представления о роли окислительного стресса в развитии и прогрессировании возраст-ассоциированных заболеваний и старения в целом. В качестве одного из компонентов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и инсулинорезистентности, сахарного диабета, системного воспаления авторы предлагают рассматривать терапию препаратами витамина D, основываясь на современных исследованиях механизмов его действия и роли его дефицита в патогенезе данных заболеваний. Особое внимание уделяется антиоксидантной терапии, обосновывается рациональное использование наиболее эффективного на данный момент антиоксиданта – альфа-липоевой кислоты в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: окислительный стресс, кардиометаболические факторы риска, инсулинорезистентность, воспаление, возраст-ассоциированные заболевания, альфа-липоевая кислота, витамин D

Введение

В последнее десятилетие особенно вырос интерес к антивозрастной медицине. Это неудивительно, поскольку ожидаемая продолжительность жизни населения Земли неуклонно растет и в целом ряде стран уже превышает 80 лет. Соответственно

увеличивается частота возраст-ассоциированных болезней (так называемых болезней цивилизации). Сегодня человечество пришло к пониманию, что красота и молодость зависят не только от косметических средств, которые мы используем наружно. Ученые доказали, что красота идет из-

нутри. Регулярная физическая активность, рациональное питание с высоким содержанием пищевых волокон и витаминов, отказ от вредных привычек – основа хорошего самочувствия и долголетия. Однако в современном постоянно меняющемся мире этого оказывается недостаточно.

Роль окислительного стресса в старении организма

В настоящее время предложено множество теорий старения, выявлены различные пагубные процессы, со временем развивающиеся в организме, и разработаны методы их торможения. Одной из основных гипотез старения является теория окислительного стресса [1, 2].

Окислительный стресс – это несостоятельность антиоксидантной системы организма, при которой клетки подвергаются воздействию чрезмерных уровней реактивных форм кислорода и других свободных радикалов. Свободные радикалы – нестабильные атомы и соединения, они действуют как агрессивные окислители и в результате повреждают жизненно важные структуры организма.



Свободные радикалы образуются при влиянии неблагоприятных факторов окружающей среды (плохая экология, курение, хроническая интоксикация, ультрафиолетовое облучение). Кроме того, выработка свободных радикалов может увеличиваться при целом ряде возраст-ассоциированных заболеваний: сахарном диабете второго типа и инсулинорезистентности, ожирении, артериальной гипертензии, возрастном снижении половых гормонов (как у мужчин, так и у женщин), дефиците витамина D [3, 4].

Окислительный стресс возникает при нарастающем поступлении и/или образовании *in vivo* свободных радикалов и преобладании окислительных реакций над восстановительными. Образование свободных радикалов и свободнорадикальные реакции – физиологический процесс, неизбежно приобретающий патофизиологические черты по мере старения человека. Физиологичность заключается в том, что некоторые свободные радикалы (активные формы кислорода, перекиси) закономерно образуются:

- при окислении жирных кислот как энергетического субстрата и в норме нейтрализуются антиоксидантной системой;
- перекисном окислении липидов – необходимом процессе в обновлении фосфолипидов клеточных мембран;
- индуцированном локальном окислительном стрессе (контакте иммунокомпетентных клеток с антигеном с целью его разрушения).

Физиологичность свободнорадикального окисления прекращается при лавинообразном нарастании окислительных процессов. «Физиологическое» старение приводит к неизбежной кумуляции (накоплению) свободных радикалов и эффекту накопления мутаций в течение жизни. Несмотря на эффективную систему антиоксидантной защиты организма, уровень образования свободных радикалов при старении превосходит мощность антиоксидант-

ного потенциала. Таким образом, наряду с дисфункцией транскрипции генов происходит прогрессирующее нарастание окислительного стресса. Окислительный стресс следует рассматривать как неизбежный для каждого человека процесс – основную причину старения и возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, метаболических (ожирение и сахарный диабет второго типа) и онкологических, являющихся основными причинами смерти [5].

Как уже упоминалось, определенный вклад в развитие и прогрессирование окислительного стресса при старении организма вносит дефицит витамина D. Рассмотрим механизм этого взаимодействия подробнее.

Метаболизм витамина D и его роль в патогенезе возраст-ассоциированных заболеваний

Традиционные представления о витамине D связаны прежде всего с его ключевой ролью в кальциево-фосфорном обмене и влиянием на минеральную плотность костной ткани [6]. В последнее время произошло обогащение существующих представлений, и сегодня известно, что витамин D является по сути стероидным гормоном, обладающим целым рядом важных эффектов, которые крайне необходимы для обеспечения широкого спектра физиологических процессов и оптимального состояния здоровья человека.

Поддержание гормонально-метаболического равновесия (в том числе нормальной концентрации витамина D в крови) несомненно является основополагающим направлением профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний, развивающихся на фоне окислительного стресса

Термин «витамин D» включает целую группу веществ (табл. 1), из которых наиболее известны холекальциферол – витамин D₃ и эргокальциферол – витамин D₂. Витамин D₃ синтезируется в коже человека и животных из 7-дегидрохолестерола (производного холестерина) под воздействием ультрафиолетовых В-лучей солнечного света и поступает в организм в основном из пищевых продуктов животного происхождения (рыбьего жира, сливочного масла, яиц, молока). Витамин D₂ можно получить только из пищи растительного происхождения (дрожжей, хлеба, грибов, некоторых овощей).

Витамины D₂ и D₃ биологически инертны. Для активации и превращения в активную форму D-гормона в организме должны пройти два процесса химичес-

Таблица 1. Формы и метаболиты витамина D в организме человека

Форма/метаболит	Характеристика
D ₂ (эргокальциферол)	Поступает в организм с продуктами растительного происхождения
D ₃ (холекальциферол)	Образуется в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей В-типа из 7-дегидрохолестерола или поступает в организм с продуктами животного происхождения
25(ОН)D (25-гидрокси-холекальциферол), кальцитриол	Печеночный метаболит витамина D ₃ , основной показатель обеспеченности организма витамином D
1,25(ОН) ₂ D (1,25-дигидрокси-холекальциферол), кальцитриол	Почечный метаболит витамина D ₃ , обеспечивающий основные биологические эффекты витамина D (собственно D-гормон)



кого превращения (гидроксилирования). Первый происходит преимущественно в печени и превращает витамин D₃ в 25-гидроксивитамин D [25(OH)D], также известный как кальцитрол. Второй происходит преимущественно в почках с участием фермента CYP27B1 – альфа-гидроксилазы, его результатом является синтез биологически активного 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D], или кальцитриола [7] (табл. 1, рис. 1). Ограничивает образование активной формы витамина стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), который превращает кальцитриол в неактивную водорастворимую форму кальцитроевой кислоты, в дальнейшем выводимой из организма с желчью [6, 8].

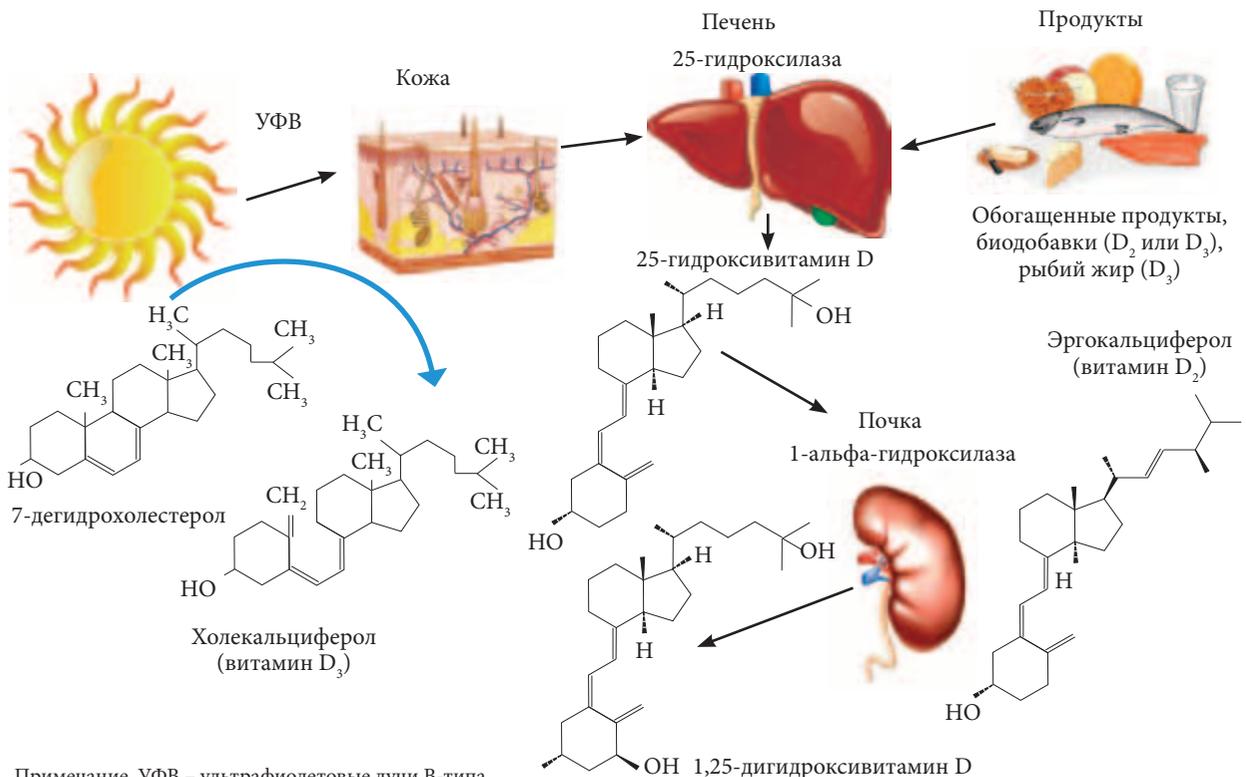
В отличие от витаминов к активной форме витамина D (1,25(OH)₂D, или кальцитриолу) в клетках различных органов и тканей выявлены специфические рецепторы (Vitamin D Receptors – VDR). Это

позволяет классифицировать витамин D как D-гормон, функции которого состоят в способности генерировать и модулировать биологические реакции в тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции генов [8, 9].

Новые представления о витамине D как о мощном стероидном гормоне привели к существенной переоценке его физиологической роли в организме человека в разные периоды жизни. Оказалось, что достаточный уровень D-гормона необходим от внутриутробного развития до самой глубокой старости. D-гормон регулирует крайне важные гены, отвечающие за синтез половых гормонов и регуляцию углеводного обмена, нарушение функции которых закономерно сопровождается низкой продолжительностью и качеством жизни.

Сегодня дефицит витамина (гормона) D – это новая метаболическая пандемия XXI в. Особенно подвержены развитию дефицита витамина D люди, прожива-

ющие севернее 35-й параллели (в Северном полушарии), что обусловлено недостаточным уровнем инсоляции большую часть года [7]. Согласно данным современных исследований, можно утверждать, что не менее 50% населения Земли имеют дефицит витамина D [10–12]. Среди лиц старшего возраста дефицит витамина D наблюдается уже в 80–90% случаев [7], что сопровождается развитием разнообразных возраст-ассоциированных заболеваний. Последние эпидемиологические и экспериментальные данные показали, что низкий уровень витамина D тесно связан с высоким риском общей смертности, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний (в основном рака молочной железы, простаты и толстого кишечника), саркопении (дефицита мышечной массы), ожирения, метаболического синдрома, а также инсулинорезистентности и сахарного диабета первого и второго типов (табл. 2) [13–16].



Примечание. УФВ – ультрафиолетовые лучи В-типа.

Рис. 1. Схема биосинтеза витамина (гормона) D



Дефицит витамина D может способствовать проявлению кардиометаболических факторов риска с помощью различных биологических путей. Так, витамин D может модулировать артериальное давление, подавляя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с помощью прямого воздействия на клетки эндотелия сосудов, оказывая ренопротективный эффект, а также влияя на метаболизм кальция [17–19].

Связь дефицита витамина D и развития сахарного диабета второго типа достаточно сложна. С одной стороны, витамин D непосредственно индуцирует секрецию инсулина бета-клетками за счет увеличения внутриклеточного уровня кальция с помощью неселективных потенциал-зависимых кальциевых каналов. Витамин D опосредованно активирует кальций-зависимую эндопептидазу бета-клеток, которая преобразует проинсулин в активный инсулин, а также участвует в механизмах промоции гена инсулина человека и обеспечивает активацию его транскрипции [20, 21]. С другой стороны, витамин D может влиять на чувствительность тканей к инсулину либо непосредственно, стимулируя экспрессию рецепторов инсулина в клетках, либо косвенно. Во втором случае увеличивается уровень внеклеточного кальция. Таким образом в тканях, зависимых от инсулина, повышается приток внутрь клетки кальция, необходимого для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов [22–24].

Витамин D находится в тесной взаимосвязи с половыми стероидами, которые также влияют на экспрессию генов инсулинового рецептора и его чувствительность [25]. Половые гормоны – важнейшие активаторы гена инсулинового рецептора, а тестостерон у представителей обоего пола обеспечивает метаболизм мышечной ткани – основного места утилизации глюкозы в организме. Существует точка зрения, что дефицит витамина D, при-

Таблица 2. Корреляционные связи между недостаточностью витамина (гормона) D и возраст-ассоциированными заболеваниями [7, 13–16]

Тип связи	Возраст-ассоциированное заболевание
Устойчивые корреляции	Астма, рак молочной железы, когнитивные нарушения, инфаркт, инсульт, депрессия, патология зубов, сахарный диабет, переломы, фибромиалгия, болезни почек, инфекция, простуда, волчанка, рассеянный склероз, остеопороз, рахит, боль в спине, паркинсонизм, псориаз, рак предстательной железы, невынашивание беременности, туберкулез, трофические язвы, ожирение
Обнаруженные ассоциации	Аллергии, болезнь Альцгеймера, анемия, аутизм, рак, целиакия, хроническая слабость, хроническая боль, бесплодие, головная боль, болезни сердца, вирусный гепатит, метаболический синдром, миопатия и саркопения, сепсис, болезни щитовидной железы
Вероятные ассоциации	Болезни печени, остеоартрит, розацеа, сезонные аффективные нарушения, нарушение зрения

водя к дефициту половых гормонов, способствует нарушению соотношения жирозапасующих (пролактин, инсулин, кортизол) и жиросжигающих (гормон роста, катехоламины, половые гормоны, тиреоидные гормоны) факторов. Возникшее и прогрессирующее ожирение уменьшает уровень циркулирующего в крови 25(OH)D в результате повышенного захвата кальцидола жировой тканью и снижения скорости гидроксирования в печени из-за жирового гепатоза. Так формируется порочный круг патогенеза, характерный для ожирения (рис. 2) [26]. Доказано, что низкий уровень витамина D может рассматриваться как независимый предиктор формирования и прогрессирования ожирения, ведущего к инсулинорезистентности и сахарному диабету второго типа [27].

Витамин D также оказывает существенное влияние на синтез некоторых воспалительных цитокинов, препятствуя транскрипции ряда генов цитокинов, таких как интерлейкины 1, 6, фактор некроза опухоли альфа, или подавляя факторы транскрипции, участвующие в генерации цитокинов [28]. Предшествующие исследования показали экспрессию VDR в T- и B-лимфоцитах. В частности, экспрессия VDR была выражена только у иммунологически функционально активных пролиферирующих клеток, что позволяет предположить антипролиферативную роль 1,25(OH)₂D для этих клеток [19, 30]. Таким образом, витамин D оказывает мощное модулирующее влияние на иммунную систему, а дефицит витамина D может вызывать системный

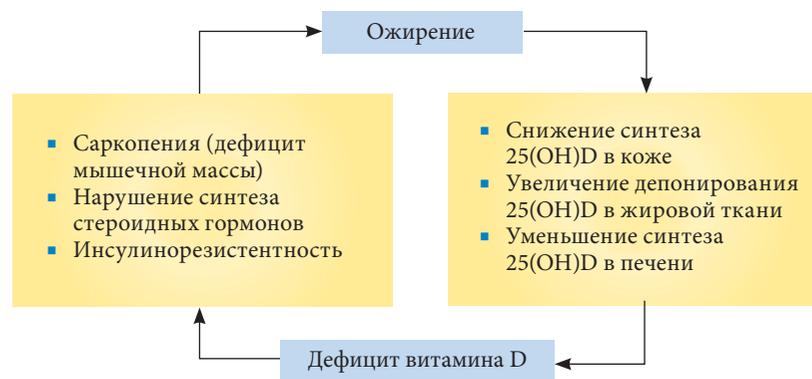


Рис. 2. Дефицит витамина D и ожирение: порочный круг

Урология



воспалительный ответ, который является одним из основных кардиометаболических факторов риска, а также фактором риска развития онкологических заболеваний [31, 32].

Учитывая вышеизложенное, можно рекомендовать рутинную оценку уровня витамина D, особенно у тех, кто подвержен риску его дефицита, например пожилых людей, лиц с нарушением всасывания, страдающих ожирением, не имеющих возможности регулярного пребывания на солнце. Наиболее адекватным методом оценки достаточности витамина D является определение в крови его промежуточного метаболита 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. 25(OH)D в полной мере отражает суммарное количество витамина D, производимого в коже из 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетовых В-лучей и получаемого из пищевых продуктов и пищевых добавок, и имеет довольно продолжительный период полураспада в крови – около 15 дней [7]. Золотым стандартом определения концентрации 25(OH)D в крови во всем мире является метод тандемной хромато-масс-спектромет-

рии (мультистероидный анализ), который позволяет максимально точно (в отличие от наиболее распространенного радиоиммунного анализа) выявить дефицит или недостаточность витамина D. При подтверждении низкого уровня витамина D восполнение его дефицита может стать важным дополнительным методом лечения возраст-ассоциированных заболеваний.

Альфа-липовая кислота в борьбе с окислительным стрессом

Поддержание гормонально-метаболического равновесия (в том числе нормальной концентрации витамина D в крови) несомненно является основополагающим направлением профилактики и лечения возраст-ассоциированных заболеваний, развивающихся на фоне окислительного стресса. Старение приводит к неизбежной кумуляции свободных радикалов, уровень образования которых превосходит мощность физиологического антиоксидантного потенциала. Защитить клетки от окислительного повреждения, восстановить нормальный окислительно-восстановительный ба-

ланс возможно путем приема антиоксидантов.

Альфа-липовая, или тиоктовая, кислота и промежуточный продукт ее обмена – дигидролипоевая кислота относятся к самым эффективным эндогенным антиоксидантам [33]. Альфа-липовая кислота была впервые выделена в 1951 г. L.J. Reed и его сотрудниками из бычьей печени и изначально носила название «витамин N», что подчеркивало ее значение для функции нервной ткани (витамины – незаменимые вещества, поступающие с пищей, N – «невро»). Однако витамином она не является по химической структуре, к тому же в небольшом количестве образуется в организме, что не позволяет причислить ее к абсолютно незаменимым жирным кислотам.

Альфа-липовая кислота – кофермент как минимум двух дегидрогеназных комплексов цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса). Ключевое значение дефицита именно альфа-липоевой кислоты как кофермента доказано экспериментально в проведенных исследованиях и теоретически обосновано [5, 34, 35]. Дефицит альфа-липоевой кислоты возникает из-за того, что актуальный для других коферментов (витамины группы B, пантотеновая кислота) алиментарный способ поступления необходимых доз для нее невозможен: содержание этой кислоты в продуктах питания крайне мало. В условиях окислительного стресса отмечается повышенный расход альфа-липоевой кислоты, и ее суточная потребность для взрослого человека достигает около 300 мг в сутки [34, 35].

Альфа-липовая кислота предотвращает свободнорадикальное повреждение клетки. Будучи мощным утилизатором свободных радикалов (супероксидного и гидроксильного радикалов, перекисных радикалов, синглетного кислорода и оксида азота), а также модулятором воспалительного процесса, альфа-липовая кислота оказывает выражен-

Таблица 3. Основные эффекты альфа-липоевой кислоты

Эффект	Область терапевтического применения
Улучшение углеводного обмена	Инсулинорезистентность Сахарный диабет второго типа, независимо от тяжести течения и степени компенсации
Липотропное и антиоксидантное действие	Дислипидемия и атеросклероз (профилактика и лечение) Заболевания печени любой этиологии (гепатиты, цирроз печени, алкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит)
Антиоксидантное действие	Гемолитические анемии Пожилые возраст Хронический стресс Избыточный радиационный фон Тяжелые инфекции Полиневропатии любой этиологии (диабетическая, алкогольная, токсическая, травматическая и др.) Различные отравления (тяжелыми металлами, мышьяком, фосфорорганическими соединениями, цианидами, этанолом, ототоксическими и химиотерапевтическими препаратами)



ный антивозрастной эффект [36]. К сожалению, терапевтическая ценность этой кислоты недооценена, а показания к назначению необоснованно сужены. Исходя из представлений о биохимических свойствах альфа-липоевой кислоты, истории ее изучения и доказанной эффективности в лечении, в том числе невропатии любой этиологии, показания к ее применению должны быть значительно шире (табл. 3) [5]. Кроме того, альфа-липоевая кислота не только обладает универсальным антиоксидантным эффектом, но и повышает эффективность любой другой терапии. Альфа-липоевая кислота – уникальный компонент борьбы со старением, крайне необходимый при проявлениях окислительного стресса. В отсутствие выраженных проявлений окислительного стресса альфа-липоевая кислота показана каждому человеку начиная с 35–40 лет, поскольку примерно с этого возраста естес-

твенная антиоксидантная защита организма начинает ослабевать. Средняя суточная терапевтическая доза альфа-липоевой кислоты, на наш взгляд, должна составлять 300–600 мг. В терапевтической практике традиционно используются таблетированные препараты альфа-липоевой кислоты, капсулы с альфа-липоевой кислотой и внутривенные инъекции. Одним из наиболее привлекательных по фармакоэкономическим показателям препаратом альфа-липоевой кислоты, представленным в России, является препарат Эспа-Липон.

Заключение

Необходимость приема эндогенных антиоксидантов в качестве основы профилактической и антивозрастной терапии не вызывает сомнений. Своевременная защита от проявлений окислительного стресса позволяет не только предупреждать и лечить возраст-ассоциированные за-

Альфа-липоевая кислота – уникальный компонент борьбы со старением, крайне необходимый при проявлениях окислительного стресса. Одним из наиболее привлекательных по фармакоэкономическим показателям препаратом альфа-липоевой кислоты, представленным в России, является препарат Эспа-Липон

болевания, но и увеличивает продолжительность жизни и ее качество. Коррекция гормонально-метаболических нарушений (в том числе дефицита витамина D) наряду с назначением антиоксидантной терапии – это основополагающие направления борьбы с окислительным стрессом и старением. ☺

Литература

1. Rattan S.I. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals // *Free Radic. Res.* 2006. Vol. 40. № 12. P. 1230–1238.
2. Kaneto H., Katakami N., Matsuhisa M., Matsuoka T.A. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis // *Mediators Inflamm.* 2010. Vol. 2010. ID 453892.
3. Uberti F., Lattuada D., Morsanuto V. et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. № 4. P. 1367–1374.
4. Krivošíková Z., Gajdoš M., Šebeková K. et al. Vitamin D levels decline with rising number of cardiometabolic risk factors in healthy adults: association with adipokines, inflammation, oxidative stress and advanced glycation markers // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 6. ID e0131753.
5. Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая. Метаболическая невропатия – легко диагностировать, трудно лечить // *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология.* 2013. № 1. С. 32–37.
6. Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
7. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 7. P. 1911–1930.
8. Castro L.C. The vitamin D endocrine system // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2011. Vol. 55. № 8. P. 566–575.
9. Jenster G., Spencer T.E., Burcin M.M. et al. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1997. Vol. 94. № 15. P. 7879–7884.
10. Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2014. Vol. 144. Pt. A. P. 138–145.
11. Тишова Ю.А., Ворслов Л.О., Жуков А.Ю., Калинин С.Ю. Распространенность дефицита D-гормона (25OHD3) у пациентов с ожирением в России: ретроспективное популяционное исследование // *Материалы VII Международного конгресса ISSAM.* М., 2013. С. 78–79.
12. Тюзиков И.А. Гормон D-статус у мужчин с андрологической патологией (пилотное исследование) // *Материалы X Международного конгресса «Мужское здоровье».* Минск, 2014. С. 89–91.
13. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // *Ожирение и метаболизм.* 2012. № 2. С. 33–42.
14. Ford J.A., MacLennan G.S., Avenell A. et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 100. № 3. P. 746–755.
15. Zittermann A., Prokop S. The role of vitamin D for cardiovascular disease and overall mortality // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. Vol. 810. P. 106–119.
16. Gandini S., Boniol M., Haukka J. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels



- and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // *Int. J. Cancer*. 2011. Vol. 128. № 6. P. 1414–1424.
17. Wong M.S., Delansorne R., Man R. et al. Chronic treatment with vitamin D lowers arterial blood pressure and reduces endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010. Vol. 299. № 4. P. H1226–H1234.
 18. Li Y.C., Kong J., Wei M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110. № 2. P. 229–238.
 19. Li Y. Vitamin D receptor signaling in renal and cardiovascular protection // *Semin. Nephrol.* 2013. Vol. 33. № 5. P. 433–447.
 20. Billaudel B.J., Faure A.G., Sutter B.C. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on isolated islets from vitamin D3-deprived rats // *Am. J. Physiol.* 1990. Vol. 258. № 4. Pt. 1. P. E643–648.
 21. Maestro B., Dávila N., Carranza M.C., Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter // *J. Steroid. Biochem. Molecul. Biol.* 2003. Vol. 84. № 2–3. P. 223–230.
 22. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. № 6. P. 2017–2029.
 23. Mathieu C., Gysemans C. Vitamin D and diabetes // *Av. Diabetol.* 2006. Vol. 22. № 3. P. 187–193.
 24. Maestro B., Campion J., Davila N., Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells // *Endocr. J.* 2000. Vol. 47. № 4. P. 383–391.
 25. Nimptsch K., Platz E.A., Willett W.C., Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012. Vol. 77. № 1. P. 106–112.
 26. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C. et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 72. P. 690–693.
 27. Hahn S., Haselhorst U., Tan S. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2006. Vol. 114. № 10. P. 577–583.
 28. Gysemans C.A., Cardozo A.K., Callewaert H. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in non-obese diabetic mice // *Endocrinology*. 2005. Vol. 146. № 4. P. 1956–1964.
 29. Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes // *Science*. 1983. Vol. 221. № 4616. P. 1181–1183.
 30. Lemire J.M., Adams J.S., Sakai R., Jordan S.C. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells // *J. Clin. Invest.* 1984. Vol. 74. № 2. P. 657–661.
 31. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 1. P. 26–34.
 32. Shoelson S.E., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance // *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132. № 6. P. 2169–2180.
 33. Maitra I., Serbinova E., Trischler H. et al. Alpha-lipoic acid prevents buthionine sulfoximine-induced cataract formation in newborn rats // *Free Radic. Biol. Med.* 1995. Vol. 18. № 4. P. 823–829.
 34. Hermann R., Niebch G. Human pharmacokinetics of alpha-lipoic acid // *Lipoic acid in health and disease* / ed. by J. Fuchs, L. Packer, G. Zimmer. N.Y., 1997. P. 337–359.
 35. Hermann R., Mungo J., Cnota P.J., Ziegler D. Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms // *Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 6. P. 195–204.
 36. Gorçqa A., Huk-Kolega H., Piechota A. et al. Lipoic acid – biological activity and therapeutic potential // *Pharmacol. Rep.* 2011. Vol. 63. № 4. P. 849–858.

Oxidative Stress and Aging. A Role of Vitamin D in Generation of Age-Related Diseases

S.Yu. Kalinchenko^{1,2}, D.A. Gusakova^{2,3}, L.O. Vorslov¹, Yu.A. Tishova^{1,2}, I.A. Tyuzikov², A.N. Nizhnik⁴

¹ Russian Peoples' Friendship University

² Professor Kalinchenko Clinic (Moscow)

³ N.A. Lopatkin Urology and Interventional Radiology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center

⁴ Clinic of Novel Medical Technologies ArkhiMed

Contact person: Darya Aleksandrovna Gusakova, dariagusakova@gmail.com

Modern understanding regarding a role of oxidative stress in development and progression of age-related diseases and aging as a whole are outlined in the current paper. Therapy with vitamin D-containing drugs according to the current studies on mechanism of its action and role of its deficiency in pathogenesis of cardiovascular diseases, obesity, insulin resistance, diabetes mellitus, and systemic inflammation is proposed as one of the components for prevention and treatment of such diseases. Special attention is paid to antioxidant therapy to fight against oxidative stress, with justifying a rational use of currently most efficient antioxidant such as alpha-lipoic acid in treatment and prevention of age-related diseases.

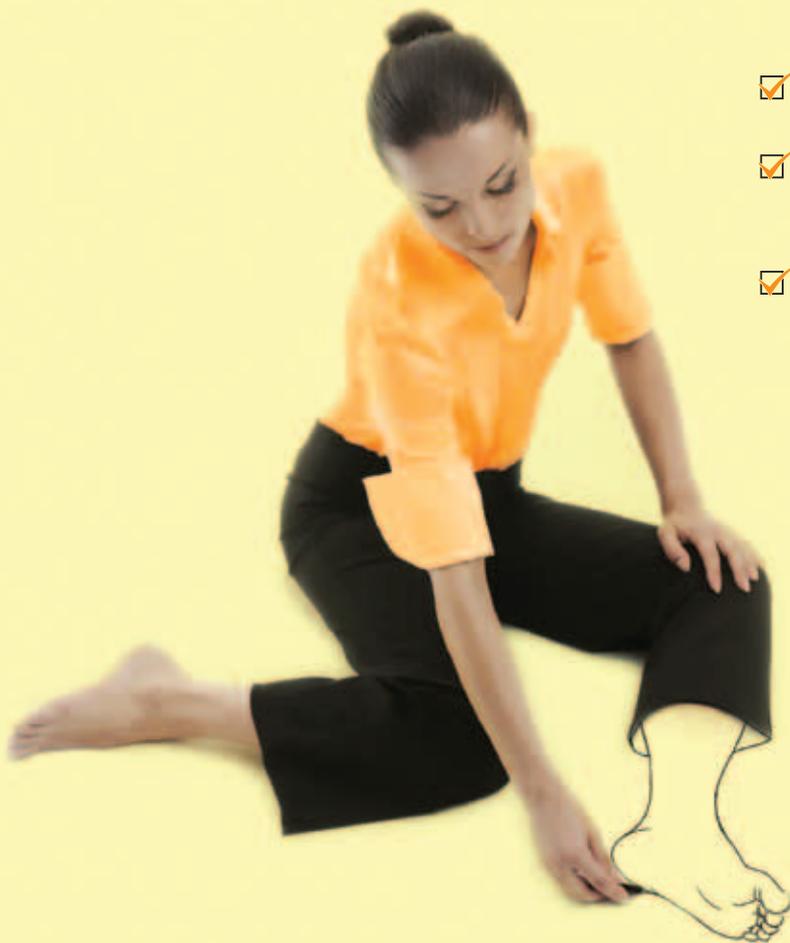
Key words: oxidative stress, cardiometabolic risk factors, insulin resistance, inflammation, age-related diseases, thioctic (alpha-lipoic) acid, vitamin D

ЭСПА-ЛИПОН

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО

Всё в наших руках!



- ✓ доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической***
- ✓ раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении****
- ✓ привлекательные фармакоэкономические показатели

Алкогольная полинейропатия*

Диабетическая полинейропатия**



* исследования ALADIN, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN II

** Министерство Здравоохранения РФ утвердило в стандартах лечения наркологических больных приказом №140 от 28 апреля 1998 года применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты

*** Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004; 21:114-21

Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, *Diabetes Care*, 2006 Nov;29(11):2365-70.

**** Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии М.И. Балаболкин, Э.Р.Хасанова, А.М.Мкртумян, В.М.Кремнинская, «Клиническая фармакология и терапия», 1998, т.7, №2

Реклама

Представительство Эспарма ГмБХ в России:
115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
тел.: 8 (499) 579-33-70, факс: 8 (499) 579-33-71

esparma®

www.esparma-gmbh.ru